
1/19/1

011425969
WPI Acc No: 1997-403876/199738
XRAM Acc No: C97-130424

Agent inhibiting tumour cell spread and metastasis in surgery of tumours - comprises taurolidine (optionally with heparin derivatives) especially useful for inhibiting intraperitoneal and trocar metastases

Patent Assignee: JACOBI C A (JACO-I); MUELLER J M (MUEL-I)

Inventor: JACOBI C A; MUELLER J M

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 19606897	A1	19970814	DE 1006897	A	19960213	199738 B

Priority Applications (No Type Date): DE 1006897 A 19960213

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

DE 19606897 A1 5 A61K-031/54

Abstract (Basic): DE 19606897 A

An agent is claimed for inhibiting tumour cell spread and formation of metastases in the surgery on malignant tumours. The agent comprises taurolidine (4,4'-methylenebis(perhydro-1,2,4-thiadiazin-1,1-dioxide) (preferably 0.05-15%) as the active component. The agent may also contain heparin or a heparin derivative.

USE - The composition is used to inhibit intraperitoneal and trocar metastases in surgery on malignant tumours (claimed) from malignant cells transferred during surgery, especially laparoscopy. The composition is applied intraperitoneally during surgery.

Dwg.0/0

Title Terms: AGENT; INHIBIT; TUMOUR; CELL; SPREAD; METASTASIS; SURGICAL; TUMOUR; COMPRISE; OPTION; HEPARIN; DERIVATIVE; USEFUL; INHIBIT; TROCAR; METASTASIS

Derwent Class: B03; B04

International Patent Class (Main): A61K-031/54

International Patent Class (Additional): A61K-031/725

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B04-C02E1; B07-F03; B14-H01B

Chemical Fragment Codes (M1):

02 C316 J0 J011 J111 K0 K3 K340 K4 K421 M423 M431 M782 M903 M904 M910
P633 V732 R01867-M 00202

Chemical Fragment Codes (M2):

01 F011 F014 F018 F019 F750 F799 L9 L970 L999 M280 M311 M321 M342 M383
M391 M413 M431 M520 M522 M530 M540 M782 M903 M904 P633 R06788-M
00202

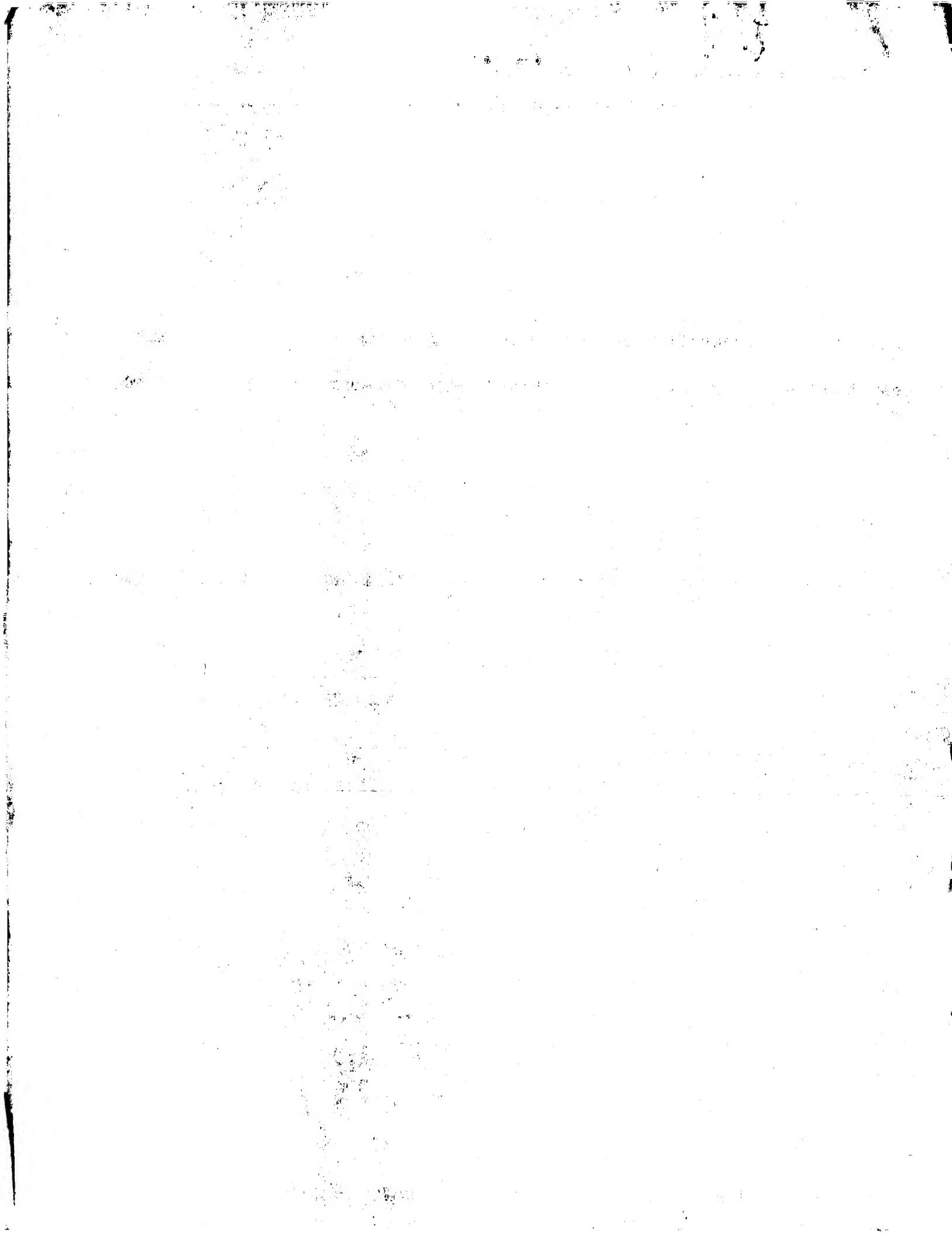
Ring Index Numbers: ; 00202

Derwent Registry Numbers: 1867-U

Specific Compound Numbers: R06788-M; R01867-M

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2000 Derwent Info Ltd. All rights reserved.

© 2001 The Dialog Corporation



19 BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

Offenlegungsschrift

10 DE 196 06 897 A 1

51 Int. Cl. 6:

A 61 K 31/54

A 61 K 31/725

71 Anmelder:

Müller, Joachim Michael, Prof. Dr., 10553 Berlin, DE;
Jacobi, Christoph Andreas, Dr.med., 13347 Berlin, DE

74 Vertreter:

Wehlan, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 10247
Berlin

72 Erfinder:

gleich Anmelder

56 Entgegenhaltungen:

DE	32 20 236 C2
WO	92 00 743 A1

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Mittel zur Verhinderung der Tumorzellverschleppung und der Entstehung von Trokarmetastasen in der offenen und laparoskopischen Chirurgie maligner Tumoren

57 Die Erfindung betrifft Mittel zur Verhinderung von Tumorzellverschleppung und Metastasenentwicklung in der laparoskopischen und konventionellen Chirurgie maligner Tumoren. Die Aufgabe, die Entstehung von Trokarmetastasen entgegenzuwirken, wurde dadurch gelöst, daß Taurolidin eingesetzt wird, auch in Kombination mit Heparin und Heparinderivaten. Dabei hat sich herausgestellt, daß die Verwendung von Taurolidin bzw. Taurolidin-Heparin/Heparinderivat-Gemischen zu einer signifikanten Verminderung bzw. Minimierung des intraperitonealen Tumorwachstums führt.

DE 196 06 897 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BLAUBUCHDRUCKEREI 06.07.200.022/495

DE 196 06 897 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Mittel zur Verhinderung von Tumorzellverschleppung und Metastasenentwicklung in der Chirurgie (laparoskopisch und konventionell) maligner Tumoren.

Ein Problem der laparoskopischen Chirurgie von malignen Erkrankungen ist die potentielle Tumorzellverschleppung und die Entwicklung von Tumorabsiedlungen in den Trokarkanälen (Wexner SD, Cohen SM. *Port site metastases after laparoscopic colorectal surgery for cure of malignancy*. Br J Surg 1995; 82: 295–298).

Cava et al. berichteten nach diagnostischer Laparoskopie bei malignem Ascites eines Magenkarzinoms über ein lokales Rezidiv bereits 7 Tage nach dem Eingriff (Cava A., Roman J., Gonzalez Quintela A., Martin F., Aramburo P. *Subcutaneous metastasis following laparoscopy in gastric adenocarcinoma*. Eur J Surg Oncol 1990; 16: 63–721).

Nach laparoskopischer Cholezystektomie beschrieben Siriwardena und Samarji ein Rezidiv in einer Inzision, durch die eine Faßzange benutzt wurde. Der streuende Primärtumor war ein Pankreaskarzinom, das zum Zeitpunkt der laparoskopischen Operation nicht diagnostiziert worden war (Siriwardena A., Samarji WN. *Cutaneous tumor seeding from a previously undiagnosed pancreatic carcinoma after laparoscopic cholecystectomy*. Ann-R-Coll-Surg-Engl. 1993; 75: 199–200).

O'Rourke et al. berichteten über 3 Rezidive, die bereits 3 Wochen nach laparoskopischer Entfernung eines Gallenblasenkarzinoms auftraten, und über 2 Rezidive, die 10 Wochen nach Resektion eines Kolonkarzinoms (Stadium II) diagnostiziert wurden. Ein periumbilikales Rezidiv eines unvorhergesehenen Gallenblasenkarzinoms wurde nach 3 Monaten und 8 Monaten nachgewiesen (O'Rourke N., Price PM, Kelly S et al. *Tumor inoculation during laparoscopy*. Lancet 1993; 342: 368).

Die beschriebenen Rezidive traten nicht nur im Bereich der Bergeinzision auf, sondern auch in den anderen Inzisionen, die zur Durchführung der laparoskopischen Operation angelegt wurden. Die Metastasierung von Tumorzellen in die Bauchwand ist deshalb nicht allein durch die lokale Verschleppung von Tumorzellen bei der Entfernung des Tumors zurückführbar.

Der Pathomechanismus dieser Tumorzellverschleppung und der frühen Rezidive in den Inzisionen ist ungeklärt, auch wenn von einigen Autoren die direkte instrumentelle Manipulation am tumortragenden Organ verantwortlich gemacht wird. Das "Hindurchquetschen" durch eine kleine Inzision führt wahrscheinlich dazu, daß vitale Tumorzellen aus dem Organ in die Bauchhöhle gelangen. Diese Zellen nisten sich dann an Stellen, wo das Peritoneum verletzt worden ist, ein. Sollte diese Hypothese richtig sein, dann müßten sich solche Rezidive durch eine minimale Manipulation des tumortragenden Organs und das Bergen des Organs in einem Beutel verhindern lassen. Sollte die Tumorinokulation dagegen auf andere, bisher nicht bekannte Faktoren, zurückzuführen sein, wird man trotz sorgfältiger laparoskopischer Operationstechnik vitale Tumorzellen in der Bauchhöhle nachweisen können. Aber auch nach konventionellen Resektionen von Kolonkarzinomen konnte eine Tumorzellverschleppung nachgewiesen werden (Leather AJM, Gallegos NC, Kocjan G. *Detection and enumeration of circulating tumour cells in colorectal cancer*. Br J Surg 1993; 80: 777–780).

Grundsätzlich ist also davon auszugehen, daß trotz minimalster Manipulationen am tumortragenden Organ

eine Tumorzellverschleppung bei der Resektion eines Malignoms nicht vollständig zu verhindern ist. Somit besteht grundsätzlich die Gefahr einer multilokulären Metastasierung und Entwicklung von Tumorherden bei der chirurgischen Therapie von Karzinompatienten.

Eine standardisierte und klinisch etablierte Therapie zur Verhinderung solcher Metastasen ist bisher nicht beschrieben. Deshalb wurden in experimentellen Untersuchungen zwei Substanzen in vitro und in vivo hinsichtlich ihrer Wirkung auf das Wachstum von Tumorzellen getestet. Ziel dieser Untersuchungen war es, eine Therapie zur Verhinderung bzw. Minimierung der Entstehung von intra- und extraperitonealen Metastasen zu entwickeln. Bei den verwendeten Wirkstoffen handelt es sich um Taurolidin, welches bislang in der Therapie von Infektionen unterschiedlicher Genese Verwendung findet und um Heparin, welches hauptsächlich zur Therapie und Prophylaxe thromembolischer Erkrankungen eingesetzt wird.

Wirkstoffe

Taurolidin: Der Wirkstoff des Taurolins ist das Taurolidin [4,4'-Methylenbis(perhydro-1,2,4-thiadiazin-1,1-dioxid)]. Es gehört zu der Gruppe der Breitband-Chemotherapeutika und wird bislang bei lokaler oder diffuser Peritonitis purulenter, sterkoraler oder sonstiger Genese angewendet. (Görtz G, Häring R, Wicki O. Die antiseptische Lokalbehandlung der diffusen Peritonitis. Helv chir Acta 1983; 50: 161–165).

Der Wirkungsmechanismus von Taurolin bei Mikroorganismen ist nur zum Teil bekannt. Neuere in-vitro- und m-vivo-Untersuchungen unterstützen die These der Zellwand- und Membranschädigung durch Methylogruppen-Übertragung. Die Oligosaccharid-Peptid-Komplexe der Bakterien werden hierbei denaturiert und die Lipopolysaccharide der Endotoxine entgiftet (Erb F, Feby N, Imbenotte M. Structural investigation of a new organic antiseptic: Taurolidine. A spectroscopic study of its stability and equilibria in various solvents. Talanta 1982; 29: 953–958).

Zusätzlich konnte eine antiadhärente Wirkung von Taurolidin nachgewiesen werden (Blenkharn JJ. Sustained anti-adherence activity of taurolidine (Taurolin) and noxythiolin (Noxyflex S). J Pharmacy and Pharmacology 1988; 40: 509–511).

In der DE-OS (Deutsche Offenlegungsschrift) 612 wird Taurolin als ein Mittel mit einer die Blutgerinnung hemmenden und entzündungshemmenden Wirkung beschrieben, das sich insbesondere für die Verwendung bei der Dialyse und für Gefäßprothesen eigne.

Taurolidin ist der internationale Freiname für das bakterizid wirkende Chemotherapeutikum 4,4'-Methylenbis-(1,2,4-thiadiazin-1,1-dioxid), $C_7H_{16}N_4S_2$, (RÖMPP, Chemie-Lexikon, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 9. Auflage, 1992, 4462).

Heparin: Heparin stellt ein aus tierischen Organen isolierbares, in Mastzellen synthetisiertes Produkt aus hoch-sulfonierten Glykosaminoglykanen (MG. ca. 17000) dar, in denen D-Glucosamin und D-Glucuronsäure glykosidisch verbunden sind. Es wird hauptsächlich zur Therapie und Prophylaxe thrombembolischer Erkrankungen eingesetzt. Als Anwendungsbereiche sind aufgeführt: Herzinfarkt, Lungenembolie, Thrombosen, hyperkoagulatorische Phase der Verbrauchskoagulopathie, Verhütung von Gefäßverschlüssen nach gefäßchirurgischen Maßnahmen, Operationen mit extrakorporalem Kreislauf, Thrombo-Embolie-Prophylaxe so-

wie bei Bluttransfusionen.

Zusätzlich wirkt Heparin auch im Probierglas-Versuch stark gerinnungshemmend. Da es sich an viele Polymere, die im Organismus Thrombosen verursachen können, chemisch binden läßt (Heparinisierung), werden solcherart "entgiftete" Kunststoffe zur Implantation von Prothesen (Gefäßprothesen, Herzklappen) verwendet ((RÖMPP, Chemie-Lexikon, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 9. Auflage, 1992, 1773 – 1774).

Zusätzlich konnte in experimentellen Studien gezeigt werden, daß Heparin zu einer Verminderung der Adhärenz verschiedener Substanzen an der Harnblasenschleimhaut führt. Es wird angenommen, daß der Wirkungsmechanismus des Heparins in einer Bindung von Fibronectin, welches bei Traumatisierung der Schleimhaut freigesetzt wird, liegt und hierdurch eine Wiederherstellung der antiadhärenten Funktion der Blasenschleimhaut erzielt werden kann (Parsons CL, Green span C, Moore SW et al. Role of surface mucin in primary antibacterial defense of bladder. *Urology* 1977; 9: 48 – 52).

Auch Heparinderivate sind zur Prophylaxe oder Therapie verschiedener Krankheiten, einschließlich Krebs, beschrieben worden (US = US-Patentschrift 5296471), z. B. O-desulfonierte Heparinverbindungen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, der Metastasenentwicklung in der Chirurgie entgegenzuwirken und besonders in der laparoskopischen Chirurgie die Entstehung von Trokarmetastasen zu verhindern. Die Aufgabe wurde dadurch gelöst, daß Taurolidin, Heparin und die Kombination der beiden Substanzen durch intraperitoneale Applikation in einem Tumormodell eingesetzt werden. Neben Heparin finden auch Heparinderivate Verwendung. Erfindungsgemäß werden bei laparoskopischen Operationen an Ratten beide Substanzen intraabdominal appliziert, um ein Einnisten und Wachsen von Tumorzellen, welche vorher intraabdominal injiziert wurden, zu verhindern. Hierbei hat sich herausgestellt, daß Taurolidin und die Kombination von Taurolidin-Heparin/Heparinderivate eine signifikante Verminderung bzw. Minimierung des intraperitonealen Tumorwachstums verursachen.

Ein hauptsächliches Problem der laparoskopischen Chirurgie von Karzinompatienten ist die potentielle Gefahr, daß sich Metastasen in den Trokarkanälen entwickeln (Wexner SD, Cohen SM. Port site metastases after laparoscopic colorectal surgery for cure of malignancy. *Br J Surg* 1995; 82: 295 – 298).

Eigene tierexperimentelle Studien in Ratten belegen dieses in der Literatur häufig beschriebene Phänomen. Trotz unklarer Pathogenese wird hierfür hauptsächlich eine operative Manipulation am tumortragenden Organ mit anschließender Tumorzellverschleppung verantwortlich gemacht.

Der Einfluß von Taurolidin auf das intraabdominelle Tumorwachstum und die Entstehung von Trokarmetastasen läßt sich erfindungsgemäß dadurch nachweisen, daß die Tumorzelladhärenz vermindert und ein intraperitoneales Tumorwachstum verhindert wird. Zusätzlich wurde Heparin und die Kombination beider Substanzen im Tierversuch getestet. Als Versuchstiere dienten BD IX Ratten, denen 10^4 Tumorzellen intraperitoneal verabreicht wurden. Nach Verabreichung der Tumorzellen erfolgte bei allen Tieren eine Laparoskopie unter Verwendung von Kohlendioxid mit einem intraperitonealen Druck von 8 nun Hg über 30 Minuten. Während der Laparoskopie erfolgte an weiteren zwei verschiedenen Lokalisationen die Inzision der Abdominalwand zur

Einführung der Trokare. Die Tiere wurden in 4 Gruppen mit jeweils 15 Ratten randomisiert: Gruppe 1: In der Kontrollgruppe erfolgte nach Aufbau des Pneumoperitoneums die intraperitoneale Applikation von 1 ml Medium; Gruppe 2: intraperitoneale Applikation von 1 ml Heparin (20 i.E./ml in Medium); Gruppe 3: intraperitoneale Applikation von 1 ml Taurolidin 2% und Gruppe 4: intraperitoneale Applikation von 1 ml Taurolidin mit Heparin (20 i.E./ml).

Nach 30 Minuten wurden die Kamera sowie die beiden Trokare entfernt und die Inzisionen mit Einzelknopfnaht verschlossen. Das intraperitoneale Tumorzellwachstum und die Entstehung von Tumorknoten an den Trokarinzisionen wurde nach 4 Wochen bei den behandelten Tieren bestimmt und mit der Kontrollgruppe ohne Applikation von Taurolidin oder Heparin verglichen.

Die Versuche der Gruppen 2 und 4 wurden auch mit Heparinderivaten anstelle des Heparins bzw. seiner Salze, insbesondere des Na- und des Ca-Salzes, durchgeführt, z. B. mit Enoxaparin oder mit Dalteparin in Form ihrer Na-Salze, wobei vergleichbar gute Resultate erzielt worden sind.

Die erfindungsgemäß eingesetzten Mittel zeigen, daß 25 Taurolidin eine protektive Wirkung auf die Entstehung von Metastasen bei laparoskopischen Eingriffen hat. Dieser neue Therapieansatz läßt sich auf die gesamte chirurgische Therapie maligner Tumoren anwenden.

Zusätzlich konnten Untersuchungen an Kolonkarzinom-Zellen in vitro zeigen, daß Taurolidin eine antiadhärente Wirksamkeit besitzt.

Die Erfindung soll anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

Ausführungsbeispiele

I. Einfluß von Taurolidin und Heparin auf das Wachstum von Karzinomzellen in vitro

Die Kultivierung der Kolonkarzinomzelllinie DHD/K12/TRb erfolgt zunächst für 7 Tage in einem Kulturmedium, bestehend aus Dulbeccos MEM (Biochrom, Deutschland) und Hams F 10 medium (Biochrom, Deutschland) 1: 1 und einem Zusatz von 10% fetalem Rinderserum (Gibco BRL, Deutschland), 2 mmol Glutamin (Biochrom, Deutschland) und Penicillin-Streptomycin (Gibco BRL, Deutschland) 1000 IU/ml. Hiernach werden die adhärenz wachsenden Zellen mit 0,25% Trypsin/0,02% EDTA (Biochrom, Deutschland) trypsiniert, zweimalig mit PBS-Puffer (Charité, Berlin) gewaschen, in neues Medium aufgenommen, bei 1000 Umdrehungen/Minute abzentrifugiert und in einer Konzentration von 10^4 Zellen/ml erneut in Kulturmuseum resuspendiert. Die Zellen werden in einer Konzentration von 10^4 Zellen/1 ml/Well in insgesamt 48 Wells (24 Wellplatte) pipettiert und in 4 Gruppen mit jeweils 12 Wells unterteilt. In Gruppe 1 erfolgt die Zugabe von 300 μ l des Kulturmediums, in Gruppe II 300 μ l Medium mit Heparin (10 units), in Gruppe III 300 μ l Taurolidin 2% und in Gruppe IV 300 μ l Taurolidin 2% mit Heparin (10 units) sowie die Inkubation der Zellen für zwei Stunden. Hiernach werden die Zellen zweimalig gewaschen und wiederum in einer Konzentration von 10^4 Zellen/1 ml eingestellt, kultiviert und die Anzahl der lebenden Zellen in den Wells alle 24 Stunden mittels Acredino-orange-Färbung und Floreszenz Microskopie über 4 Tage in Dreifachbestimmung ermittelt. Die Experimente werden fünfmal wiederholt, so daß 15 Wells pro Tag

und Gruppe ausgezählt werden können.

Ergebnisse

Die Inkubation mit Heparin über 2 Stunden führte im Vergleich zur Kontrollgruppe zu keinem signifikant verminderten Wachstum der Tumorzellen. Im Gegensatz zu Heparin wurde das Tumorzellwachstum durch die Zugabe von Taurolidin signifikant gehemmt. Während des gesamten Beobachtungszeitraumes war kein eindeutiges Tumorzellwachstum nachweisbar. Auch in der Gruppe mit Taurolidin- und Heparinzusatz zeigte sich kein Tumorzellwachstum. In keiner der beiden Gruppen wurde die Anfangskonzentration von 10^4 Zellen/1 ml im Well nach viertägiger Kultivierung erreicht.

II. Einfluß von Taurolidin und Heparin auf die Adhärenz von Karzinomzellen in vitro

In diesem Versuch wird der Einfluß von Heparin, Taurolidin und der Kombination beider Substanzen auf das Adhärenzverhalten der Kolonkarzinomzelllinie DHD/K12/TRb in vitro untersucht. Nach Kultivierung der Zellen erfolgt die Einstellung von 10^5 Zellen in 5 ml Kulturmedium in insgesamt 4 Kulturflaschen. Hiernach erfolgt in der ersten Flaschen (Kontrollgruppe) keine Zugabe, in der zweiten Gruppe die Zugabe von Heparin (20 i.E./ml), in der dritten Gruppe die Zugabe von Taurolidin 2% (1 ml) und in der vierten Gruppe die Zugabe von Taurolidin 2% und Heparin (1 ml 20 i.E.). Anhand von lichtmikroskopischen Untersuchungen wird die Adhärenz der Zellen sowie ihr Wachstumsverhalten über insgesamt 7 Tage untersucht.

In einem zweiten Ansatz werden die o.g. Substanzen nach 24stündiger Kultivierung der Zellen in gleicher Konzentration den einzelnen Kulturflaschen beigefügt. Wiederum wird das Wachstumsverhalten und die Zelladhärenz über einen Zeitraum von 7 Tagen analysiert.

Ergebnisse

Direkte Zugabe von Heparin, Taurolidin oder Taurolidin/Heparin: Während die Zellen in der Kontrollgruppe und der Heparingruppe bereits nach 24 Stunden eine deutliche Adhärenz und Zellteilung zeigen, ist die Zelladhärenz in der Taurolidin- und Taurolidin/Heparin-Gruppe vollständig aufgehoben. Eine Zellteilung läßt sich ebenfalls nicht mehr nachweisen.

Zugabe von Heparin, Taurolidin oder Taurolidin/Heparin nach 24 Stunden: Nach 24stündiger Kultivierung und vor Zugabe der einzelnen Substanzen zeigen die Zellen in allen Gruppen eine ausgeprägte Adhärenz an der Oberfläche der Kulturflasche. Nach Zugabe von Heparin ändert sich dieses Adhärenzverhalten nicht, und die Zellteilung zeigt ebenfalls keinen Unterschied zur Kontrollgruppe. Im Gegensatz hierzu wird die Zelladhärenz der Zellen durch Taurolidin fast vollständig aufgehoben, die verbliebenen adhärenten Zellen wachsen in kleinen Zellhaufen und haben eine deutlich verminderte Teilungsrate. Diese Beobachtungen bestätigen sich nach Zugabe von Taurolidin und Heparin. Ein Unterschied zwischen den beiden Taurolidin-Gruppen besteht nicht.

III. Einfluß von Taurolidin und Heparin auf das Tumorzellwachstum in vivo

In einem Tierversuch wurde der Einfluß von Taurolidin und Heparin sowie die Kombination beider Substanzen auf das intraabdominelle Tumorwachstum und die Entstehung von Trokarmetastasen bei laparoskopischen Operationen überprüft.

5 60 BD IX Ratten wurden 10^4 Tumorzellen intraperitoneal verabreicht. Nach Verabreichung der Tumorzellen erfolgte bei allen Tieren eine Laparoskopie unter Verwendung von Kohlendioxid mit einem intraperitonealen Druck von 8 mm Hg über 30 Minuten. Während der Laparoskopie erfolgte an zwei weiteren verschiedenen Lokalisationen die Inzision der Abdominalwand zur Einführung der Trokare. Die Tiere wurden in 4 Gruppen mit jeweils 15 Ratten randomisiert:

10 Gruppe 1: In der Kontrollgruppe erfolgte nach Aufbau des Pneumoperitoneums die intraperitoneale Applikation von 1 ml Medium;

15 Gruppe 2: intraperitoneale Applikation von 1 ml Heparin (20 i.E./ml in Medium);

20 Gruppe 3: intraperitoneale Applikation von 1 ml Taurolidin 2% und Gruppe 4: intraperitoneale Applikation von 1 ml of Taurolidin mit Heparin (20 i.E./ml).

Nach 30 Minuten wurden die Kamera sowie die beiden Trokare entfernt und die Inzisionen mit Einzelknopfnaht verschlossen. Das intraperitoneale Tumorzellwachstum und die Entstehung von Tumorknoten an den Trokarinzisionen wurde nach 4 Wochen bei den behandelten Tieren bestimmt und mit der Kontrollgruppe ohne Applikation von Taurolidin oder Heparin verglichen.

Ergebnisse

Die Inzidenz intraperitonealer Tumore unterschied sich in den vier Gruppen signifikant ($p < 0.05$). Nach 35 Applikation von Heparin entwickelten 13 Ratten, nach Taurolidin 9 Ratten und in der Kontrollgruppe alle 15 Ratten intraperitoneale Tumorknoten. Die Kombination von Heparin und Taurolidin führte zu einer deutlichen Verminderung der Tumorzidenz. In dieser 40 Gruppe entwickelten nur 7 von 15 Ratten intraperitoneale Tumorknoten.

Die Anzahl der intraabdominellen Tumorknoten war im Vergleich zur Kontrollgruppe (93 ± 43) nach Gabe von Heparin (51 ± 31) ($p = .05$), Taurolidin (15 ± 19) ($p = .001$) und Taurolidin/Heparin (2 ± 2) ($p = .0001$) vermindert.

Auch das intraperitoneale Tumorgewicht zeigte einen deutlichen Unterschied zwischen den 4 Gruppen. Während in der Kontrollgruppe das Gesamtturnorgewicht 596 ± 1278 mg betrug, war es in der Heparin-Gruppe 298 ± 155 mg ($p = .04$), in der Taurolidin-Gruppe 149 ± 247 mg ($p = .002$) und nach Applikation beider Substanzen nur 21.5 ± 36 mg ($p = .0001$).

Die Entstehung von Trokarmetastasen konnte durch 55 Taurolidin und Taurolidin/Heparin erfolgreich verhindert werden. Während in der Kontrollgruppe und in der Heparin-Gruppe jeweils 12 Tiere Metastasen an den Trokarinzisionen entwickelten, konnten nach der Applikation von Taurolidin und der Kombination von Taurolidin/Heparin nur bei 6 Tieren eine Trokarmetastase nachgewiesen werden.

Patentansprüche

65 1. Mittel zur Verhinderung von Tumorzellverschleppung und Metastasenentwicklung in der Chirurgie maligner Tumoren, dadurch gekennzeichnet, daß es Taurolidin als wirksame Kompo-

nente enthält.

2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß es Taurolidin in Kombination mit Heparin oder
Heparinderivaten als wirksame Komponente ent-
hält.

5

3. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß Taurolidin in den Konzentrationen von 0.05 bis
15% Verwendung findet.

4. Mittel nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekenn-
zeichnet, daß ein Gemisch von Taurolidin und He- 10
parin I Heparinderivat im Verhältnis 1000 ml Tau-
rolidin 0.1—10%/1000—15 000 i.E. Heparin/He-
parinderivat verwendet wird.

5. Verwendung von Taurolidin zur Verhinderung
von intraperitonealen Metastasen sowie Trokar- 15
metastasen in der Chirurgie maligner Tumoren.

6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekenn-
zeichnet, daß Taurolidin zusätzlich eine antiadhä-
rente Wirkung aufweist.

7. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekenn- 20
zeichnet, daß Taurolidin in Kombination mit Hepa-
rin oder Heparinderivaten eingesetzt wird.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -